

PA04-656  
reference 3

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公表

⑫ 公表特許公報(A)

昭62-503033

⑬ 公表 昭和62年(1987)12月3日

⑭ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

審査請求 未請求

予備審査請求 未請求

部門(区分) 3(2)

A 61 K 7/16  
A 23 G 3/30

6971-4C  
8114-4B

(全 8 頁)

⑮ 発明の名称 固形のむしろ予防用口内組成物

⑯ 特 願 昭61-502929

⑰ 出 願 昭61(1986)5月7日

⑱ 翻訳文提出日 昭61(1986)12月26日

⑲ 国際出願 PCT/DK86/00050

⑳ 国際公開番号 WO86/06625

㉑ 国際公開日 昭61(1986)11月20日

優先権主張 ㉒ 1985年5月10日 ㉓ デンマーク(DK) ㉔ 2092/85

⑳ 発 明 者 リュツツェン, クラウデ・エー デンマーク王国デーカー7100 ヴェイレ, ハンス・エゲデスヴェ  
リク イ 9

㉑ 出 願 人 ファーティン・ラボラトリー デンマーク王国デーカー7100 ヴェイレ, ベー・オー・ボックス  
ズ・エイ/エス (ダンスク・ 299  
ティツゲグミフアブリーク・ア  
ー/エス)

㉒ 代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外4名

㉓ 指 定 国 AU, BE(広域特許), CH(広域特許), DE(広域特許), FR(広域特許), IT(広域特許), JP, NL(広域  
特許), NO, SE(広域特許), US

請 求 の 範 囲

1. 一般的なチューインガムまたはトローチの成分のほかに組成物が有効成分として尿素または口腔内で支配的な条件下で尿素を放出しうる薬理学的に受容できる物質を、任意のコーティングを考慮に入れずに組成物の総重量に対し尿素として計算して0.05〜80重量%の量で含有することを特徴とする、飲食後に歯垢中の酸を中和するために用いられるチューインガムまたはトローチの形状をもつ固形のむしろ予防用口内組成物。

2. 各用量単位が少なくとも5mgの尿素、または口腔内で支配的な条件下で5mgの尿素を放出しうる量の薬理学的に受容できる物質を含有することを特徴とする、請求の範囲第1項に記載の組成物。

3. 尿素0.2〜25重量%を含有することを特徴とする、請求の範囲第1項または第2項に記載の組成物。

4. 任意のコーティングを考慮に入れずに実質的に下記の組成

ガム基剤	15 - 50 重量%
甘味剤	40 - 80 重量%
香味剤	0.5 - 4 重量%
尿 素	0.8 - 4 重量%
水、着色剤など	0 - 5 重量%

であることを特徴とする、チューインガムとして配合された請求の範囲第1項に記載の組成物。

5. 実質的に

甘味剤	80 - 99 重量%
香味剤	0 - 4 重量%

滑 剤 0 - 4 重量%

尿 素 0.6 - 4 重量%

水、着色剤など 0 - 4 重量%

を含有することを特徴とする、トローチとして配合された請求の範囲第1項に記載の組成物。

6. チューインガムとして配合された請求の範囲第1項に記載の組成物を、飲食の直後に歯垢酸類を中和するのに十分な量の有効尿素成分を放出するのに十分な期間噛むことを特徴とする、飲食後のむしろの危険度を低下させる方法。

7. トローチとして配合された請求の範囲第1項に記載の組成物を、飲食の直後に歯垢酸類を中和するのに十分な量の有効尿素成分を放出するのに十分な期間しやぶることを特徴とする、飲食後のむしろの危険度を低下させる方法。

8. 実質的に上述され、かつ付随する明細書に示された組成物。

9. 実質的に上述され、かつ付随する明細書に示された方法。

## 明 細 書

固形のむしばり予防用口内組成物

## 技術分野

本発明はチューインガムまたはローチの形状をもつ固形のむしばり予防用(抗う食性、anticariogenic)口内組成物に関する。より詳細には、本発明は飲食後に歯垢内に生じる酸を中和するために用いるむしばり予防用製品に関する。

## 背景技術

先行技術は食物および甘味飲料などのむしばり誘因作用を抑制する手段を以前から追求してきた。

歯を細菌の攻撃に対して防御する方法が幾つかある。これについて説明するためには後述の今日受け入れられているむしばりの理論についての簡単な記述を参照されたい。

口腔は通常は均衡の保たれた生物学的環境である。食物が口腔内に入ると、これは歯によつて微粒子に分割され、同時に唾液によつて柔かくされる。生物学的環境には更に口腔内に存在する微生物叢が含まれる。

上記の微生物叢には細菌、特に特定の群の細菌、すなわち炭水化物を炭素の不在下で有機酸(特に乳酸)に分解しうる過性嫌気性菌が含まれる。この酸は歯のエナメル質およびその下層の象牙質を攻撃し、これにより鉱物質が減少する。ある反応は薄いエナメル質の層が溶解することを含む。反復作用によりむしばりまたは“歯に穴”が生じる可能性がある。鉱物質減少が起こる臨界pH値は5.5である。この値よりも低いとエナメル質および下層の象牙質が溶解する。5.5よりも高いpHではエナメル

むし歯の危険度が最も大きいグループは出たばかりの永久歯をもつ子供である。特に多くの子供は望まれるほど規則的に歯みがきをしなない。西ドイツにおける調査から、1970/1971年に1多の子供が全く歯みがきをせず、10多の子供は不規則に歯みがきをしたことが示された。歯みがきをしている子供のうち殆どにおいてはそれぞれの歯みがきに1分以下しかかけていない。更に多くの子供が砂糖で甘味をつけた食品をししばしば食べており、これはきまつた食事の間、およびその後歯みがきをするのが困難な状況のもとで行われる場合が多い。

実際に歯みがきするのが困難であるかまたは不可能である特定の状況、例えば昼食後、軽食後、また長時間の会議に関係している場合、および旅行中には、大人も歯を簡単に清掃することが必要となる。

このように、日常的な歯みがきに対する適切な補助として簡単なかつ実用的な模式で利用できる手段が本質的に求められている。この要求を満たす試みがすでに知られている。

その成果として特にソルビトールにより甘味をつけた砂糖無添加チューインガムがある。ソルビトールは普通の条件下で分解して有機酸になることはなく、従つてむしばりを形成する危険性を生じないが普通どおりに唾液の分泌を高めるからである。この種の製品の利点はこれが歯に対して無害である点であるがこの型の砂糖無添加チューインガムを噛んでも能動的なむしばり予防にはならない。

フッ素は練り歯みがきの成分であるほかに口内洗剤、ローチ、およびチューインガム中にも用いられている。特にチュー

質および象牙質が再鉱化される。

再鉱化は唾液からの成分により象牙質およびエナメル質が再生されることからなる。しかし効果的な再鉱化を得るには鉱物質減少が進行しすぎではならない。

歯の鉱物質減少には、口内に過性嫌気性細菌、炭水化物、水、嫌気的环境、および適正な温度の存在が必要である。これらの条件が存在しない場合、この過程は起こらない。

従つてむしばりの形成を防止する種々の方法がある。

歯垢を除去することにより嫌気的环境を避けることが可能である(例えば歯ブラシ、デンタルフロス、つまようじによるか、または研摩による歯の清掃)。酸に対するエナメル質の抵抗性は例えばフッ素処理により高めることができる(フッ素を含有する練り歯みがきにきにより歯をみがく、フッ素を含有する薬剤ですすぐか、またはうがいする)。過性嫌気性細菌は例えば解糖を防げることににより不活化できる。

生成した酸をできるだけ速やかに確実に中和することが可能である。最後に、歯の清掃を改善するために唾液の産生を促進することができる(“自然の防御機構”)。ここ数十年間に、人々に歯の手入れ、特に甘いものを食べるのを減らすこと、およびフッ素配合練り歯みがきで少なくとも1日2回は歯みがきすることを教えるために多くのことがなされた。更に特定の地域では飲料水にフッ素が添加されている。これらの方策にも拘わらず、むしばりはなお増加している。フッ素配合練り歯みがきは、歯を1日2回いていねいにみがくと、むしばりの頻度を30〜40%低下させる。

インガムはポケットまたはパグに入れて持ち歩くのに適している。しかし前記のようにフッ素は酸の攻撃に対するエナメル質の抵抗性をある程度高めうるにすぎない。更にフッ素の摂取に関連した毒性の観点も考慮しなければならない。

酸を中和するために各種のアルカリ性物質を用いる試みもなされている。例えば酸化マグネシアを含有するチューインガム組成物に関するノルウェー特許第46152号明細書(1929)を参照されたい。しかしこの種の物質を含有する製品はその味のため全く成功していない。

JADA 96: 651-655 (1978) にはトリメタホスフェートを含有するチューインガムについての3年間継続した臨床研究が記載されている。結果は満足できるものでなかった。

シー・ティー・グローブおよびシー・ジェイ・グローブ、1934: “むしばりの生物学的観点”、デント・コスモス(Dent. Cosmos) 76: 1029、ならびにシー・ジェイ・グローブおよびシー・ティー・グローブ、1935: “アンモニアがむしばりの免疫化因子であることを示す、ヒト唾液についての化学的研究”、ジェイ・アメリカン・デント・アソシエーション(J. Amer. dent. Ass.) 22: 247は、彼らが唾液の尿素に由来すると推定しているアンモニアがヒトのむしばり免疫に関与すると確信した。彼らはアンモニアが歯垢の形成を減少させることにより作用すると推定した。しかし他の多くの科学者がむしばり形成の傾向と唾液中のアンモニア濃度とのこの関係を証明することができなかった(ジェイ・ホワイトおよびアール・ダブリュー・バンティング、1935: “唾液中のアンモニアとむしばりの関係の可能性についての研究”、

ジェイ・アメリカ・デント・アソ. (J. Amer. dent. Ass.) 22 : 468、ジー・イー・ヤングバーグ、1935-36 : "唾液性アンモニアおよびこれとむしばの関係"、ジェイ・デン・リサ. (J. dent. Res.) 15 : 247、エム・カルシヤン、1936 : "むしばの存在および活動に關係するヒト唾液中の因子"、ジェイ・デイト・リサ. (J. dent. Res.) 15 : 383-293)。

アイ・クラインバーグおよびジー・エツチ・ジェンヌキンス、1964 : "食前食後の口内の種々の領域における歯垢の pH、ならびにこれらと唾液の pH および流速との関係"、イン・アルタス・オラル・バイオロ. (In Arch. Oral Biol.) 9 : 493-516 に、インビゴ歯垢 pH は唾液の pH よりも高いことが示され、このことは歯垢細菌のクレアゼが唾液の尿素をアンモニアに変えるという事実に基づくものであるという仮説が提示された。この学説はティール・エム・ハッセル、1972 : "ラジオテレメトリーにより評価した歯間 pH にアセトヒドロキサム酸が与える影響"、ヘルプ・オドント・アクト (Helv. odont. Acta) 16 : 27-31 により支持された。ここにはクレアゼ阻害剤を用いるとうがい水および歯間歯垢の pH が低下することがインビゴ研究により示されている。

アール・エム・ステファン、1940 : "むしばおよび他の歯科疾患の病因および治療に關連して重要と思われる 2 因子"、サイエンス 92 : 578-579 は唾液中の尿素に由来するアンモニアは炭水化物を含む食物の摂取後に生成した歯垢酸類の一部を中和するであろうという意見であつた。更に彼は、歯の表面の歯垢および口腔内の pH が濃カルバミド溶液 (合成尿素) に

製剤が歯垢の発酵性炭水化物により形成される酸を中和するのに有効であると述べられている。これら 2 報文は前記リプリントよりも約 20 年後のものであり、両者とも尿素自体を有効なむしば予防用組成物の調製に使用できるということに対する直接的な先入観を表わしている。これに対し尿素過酸化水素は有効かつ安定な口内製剤の調製に利用できると考えられている。上記の後年の試験はすべて、むしば予防効果が過酸化水素部分によるものであるとしているからである。

現在、固体尿素過酸化水素を含有する 2 種の歯みがき用チューインガム製品がデンマークで市販されている。すなわち、フェルティン・ラボラトリーズ A/S 製の V6<sup>+</sup> (登録商標) およびフェロサン製のカロキシソ (Caroxin、登録商標) であり、後者は 1927 年以来市販されている。デンマーク医薬品カタログからこれら両製品において H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> が有効成分であると考えられているようである。これらの製品は間食の後に使用することにより有効であることが試験によつて証明された。これらは速やかに嚙む (そしやくする) ことにより歯垢の pH を鉱物質減少に關する前記の臨界 pH 5.5 を越える水準にまで高めるからである。しかし化粧品に關するダイレクティブ 76/768 において EEC 委員会は内用組成物に過酸化水素を添加することを禁止した。

英國特許第 673,670 号明細書には歯垢中の酸を中和するための歯みがき剤が示されており、これは尿素およびクレアゼを含有するチューインガムが含まれる。クレアゼを含有するこの種のチューインガムは、クレアゼの不活化に導く変性

による上昇によつて 8.5 にまで上昇したと述べている。

尿素およびアンモニウム塩を含有する歯みがき剤を用いた臨床試験が相反する結果を与え、急速に関心が弱まつた (概説についてはビー・レゴラティ、1971 : "口腔病態生理学におけるアンモニアおよび尿素—文献概説"、ヘルプ・オドント・アクト (Helv. Odont. Acta) 15 : 追補 7、139-146 を参照されたい)。

スベリッジズ・タンドレークアルファエルブルグ・タイドニン (Sveriges Tandläkarförbunds Tidning) 第 8、1963 のリプリントにおいてジー・フロステルおよびアイ・エリクソンは尿素を炭水化物含有食品、例えば菓子、チョコレート、マーマレード、キャンデーにむしば抑制の可能性をもつ手段として添加することにつき述べている。彼らは食品に尿素が含有されると、炭水化物含有食品にむしば形成作用がある場合これを除去または低下させようであろうと結論した。しかし、むしば予防の分野で最も認められている科学者らのうちのある人々がその後行つた試験により、尿素は歯垢およびむしばの低減に關して無効であるという結論が示された。エー・アール・アファイアストーンらのカリエス・リサ. (Caries Res.) 16 : 112-117、1982 を参照されたい。尿素は無効であると述べられているのに対し、尿素過酸化水素 (Urea hydrogen peroxide) および過酸化水素は歯垢の蓄積およびむしばの頻度を低減させるのに極めて有効であると述べられている。米國特許第 4,302,441 号明細書 (ハンス・アール・ミューレマンら) には、活性尿素過酸化水素を含有するグリセリン不含の固形口内

避けるために厳密に水分を含まない条件下で製造および保存されなければならない、また処理温度は 50~60℃ よりも低く維持されなければならない。

一般的なチューインガムの製造にあれば水が存在しなければならず、また混合過程では温度が 60℃ に上昇し、局部的には 80℃ になる。従つて英國特許第 673,670 号明細書に提示されたチューインガムは尿素およびクレアゼの分解なしに一般法により製造することはできない。

上記に提示されたクレアゼを含有するチューインガム製品を水分のない形で製造し、50℃ よりも低い混合温度を採用することは困難であり、得られる製品は脆いもなく不満足な官能的性質をもつであろう。製造過程全体においてこの製剤は沸騰釜の製造に必要な条件に相当する乾燥雰囲気により置かれていなければならない。このような条件を確立することは極めて経費がかかり、また必要な低湿度の部屋は製造従業員にとつて不快である。

さらにクレアゼの変性および分解を避けるために温度が 50℃ を越えないことを保証するためには、混合および押出しの過程で冷却する必要がある。このように低い混合温度では、均質な製品を得ることが極めて困難になる。

最後に、尿素およびクレアゼを共に含有する製品は特殊な防湿包装を必要とし、恐らくこれは乾燥剤をも (例えばタブレットの形で) 内包しなければならないであろう。

今回、意外にも唾液中に存在する他の塩基と異なり尿素をチューインガムまたはローチの形の固形のむしば予防用口内組

成物の唯一の有効成分として使用できることがわかった。この種の組成物は、健康に対する危険性なしに、また他の塩基を用いた場合に生じる悪い味なしに、補助的な歯の手入れを容易に行うことに関する上記の問題を解決する。

さらにこの組成物は、E.E.C委員会の化粧品に関するダイレクティブ76/768により与えられた、前記の過酸化水素含有製品に代わる製品に関する要求を満たす。

最後に、本発明による製品は特殊な処置なしに、それぞれチューインガムおよびトローチの製造のための一般的な条件下で一般的な装置により製造できる。これにより、その製造は例えば上記のクレアーゼ含有製品の製造よりも経費が少なく、より単純となる。

#### 発明の記述

本発明の目的は、先行技術がもつ前記の欠点を克服するチューインガムまたはトローチの形の新規な固形のむしろ予防用口内組成物を提供することである。

本発明の上記および他の目的、利点および特色は、一般的なチューインガムまたはトローチの成分のほかに組成物が有効成分として尿素または口腔内で支配的な条件下で尿素を放出する薬理学的に受容できる物質を、任意のコーティングは考慮に入れずに組成物の総重量に対し尿素として計算して0.05〜80重量部の量で含有することを特徴とする、飲食後に歯垢中の酸を中和するために用いられるチューインガムまたはトローチの形の固形のむしろ予防用口内組成物によつて達成される。

このように本発明による組成物は過酸化水素を含有しない点

ラットおよびヒトについて試験した際にむしろ増大作用をもたないと報告している。他方、動物およびヒトについて試験した際にむしろを生じる食品は何れも酸を産生することも、テレメトリーによる歯間歯垢pH試験によつて示された。従つて、テレメトリーによる歯垢pH測定がむしろの進行の可能性についての重要な指示法であること、また歯垢における酸の中和手段が有効なむしろ予防手段であることが一般に受け入れられている。

本発明による組成物は、これが口内に十分に長期間、好ましくは少なくとも10分間留まるのを保証するために、チューインガムまたはトローチとして配合されなければならない。この様式の場合、飲食により産生された歯垢酸を効果的に中和する可能性が保証される。

本発明による組成物を飲食直後にかむ(chew)かまたはしゃぶる(suck)と、口腔内、好ましくは大量の歯垢がある部位において目的とする酸中和効果が得られる。

本発明による組成物を用いることにより、普通はpHが5.5よりも低いpHにまで低下し、これが通常約30〜40分間持続する状態が除かれる。本発明による組成物をそれぞれの飲食後に、また間食後にも、上記の、すでに臨界的な30〜40分以内に用いることにより、鉱物質減少期が更に延長されるのが避けられる。鉱物質減少期がより長時間持続するほどむしろの罹患率が高くなるというのは事実である。

本発明方法による組成物を上記の方法で用いることにより、飲食後に酸が瞬時に確実に中和され、歯垢のpHを5.5以上に

で注目すべきであり、従つてこれは前記のE.E.Cダイレクティブ76/768と対立しない。さらにこの組成物は有効成分が唾液の天然成分であるので生物学的に受容でき、無毒性である(米国GRASリストの指示を参照されたい)。これは、有効成分が指示された用量で経口摂取される場合、受容できる味をもつことも含む。本発明による組成物は尿素と歯の接触期間を延長し、その結果むしろ予防効果が改良される。

この組成物を飲食後に摂取することにより、むしろの危険度が本質的に低下する。これは、この組成物を飲食後に一定期間噛むとpHが上昇することを明瞭に証明したインビオ試験によつて証明された。この組成物は噛みこなされる製品であるという状況は、第1にこの製品の有効成分が口内に分散し、むしろ予防効果を必要とする部位および歯みがきによつて効果的に歯を清掃することがしばしば困難である部位に達すること、第2にこの製品が口内に留まることは必要なpH上昇を与えるのに十分であることを保証する。第3に、組成物が咀嚼可能な形状であることにより唾液分泌改良効果を与え、高い唾液分泌はむしろ予防効果にとつて決定的に重要である。

本発明による組成物の作用をテレメトリーによる歯垢pH測定によつて試験した。むしろと歯垢pHの関係は周知であり、即ちテイ・イムフェルドにより「むしろの危険度が低い食品の確認、モノグラフス・イン・オラル・サイエンス」、11巻、83-85頁、エッチ・エム・マイヤース編カルゲル、パーゼル、1983に記載されている。この報文中で彼は歯垢のpH測定系において酸の産生を全く、または僅かしか示さない食品は

維持することができる。本発明による組成物を摂取することの将来性は、さらに付加的な好ましい副作用として、炭水化物、例えばスナック、キャンデーおよびアイスを間食することに対する希望がもはや生じないか、または少なくとも遅延されることを含む。

本発明による組成物の効果は幾つかの過程の協調に基づくものであると考えられる。この組成物をかむか又はしゃぶることにより唾液の分泌および結果的に唾液の流れが歯垢環境の希釈およびすばるを共に行うほどに増加する。更に唾液という天然の緩衝液系は存在する酸の一定の中和が起ることを意味する。本発明による組成物はその含有尿素ができるだけ速やかに放出されるように配合されているので、この組成物の含有尿素によつてpHを5.5以上に維持するために効果的な、酸の中和が達成される。放出された尿素はクレアーゼによつて瞬時に炭酸アンモニウムに変えられ、さらにアンモニウムおよび二酸化炭素に変えられる。アンモニウムは存在する酸および徐々に産生される酸と同時に反応し、これにより歯垢のpHは5.5よりも低い鉱物質減少水準から5.5以上の再鉱化水準にまで高まり、pHは使用した本発明組成物を連続的にかみ、および/またははなめることによつてこの状態に保たれる。

実際には、該当する者はその人がどこにいても実際上の問題なしに1枚もしくは2枚以上のチューインガムまたは1個もしくは2個以上のトローチを摂取することができるので、媒介物としての唾液中への尿素の放出を食事の終了直後に行わせることができる。これに対し、ある人が適切な製品で噛みがきをす

るか口をすすぐことはめつたにできない。本発明による組成物を用いて尿素を直ちに放出させることは、通常むしばの主因である酸が高濃度になるのを避けることを意味する。

この組成物がチューインガムまたはトローチとしての物理的形態をもつことは、この組成物のキャリアが唾液を介して口内で常にその位置を変え、これによつて歯間など到達しにくい場所にすら酸中和用の尿素が効果的に分散するのが保証されることを意味する。歯間では経験的によれば破片が特に多量に酸を産生し、従つて特に高い酸中和作用が要求される。

前記のように、酸を瞬時に中和することだけでなく、pHが5.5よりも低下しないことを保証することも重要である。大部分の食物および飲料水を摂取した際に、一定部分の炭水化物が歯垢に沈着する。歯垢または炭水化物を除去しないならば、酸を直ちに中和することが必要であるだけでなく、残存する炭水化物残渣のために現在産生されている酸(pHを5.5よりも低下させる危険性をもつ)を中和しうることが必要である。

本発明による組成物は、唾液により放出される緩衝剤と合わせた尿素含量が炭水化物摂取後に歯垢内に存在する酸の量を大幅に相殺するように配合される。

#### 発明の好ましい形態の記述

本発明による好ましい組成物は各用量単位に少なくとも5%の尿素を含有する。実際に、十分な効果を保証するためには尿素の摂取量は常に少なくとも5%でなければならない。この必要な5%は勿論常に一度に数枚のチューインガムの形で、あるいは数個のトローチまたはチューインガムとトローチの双方の

あろう。

ガム基剤	15	-	50 重量%
甘味剤	40	-	80 重量%
香味剤	0.5	-	4 重量%
尿素	0.8	-	4 重量%
水、着色剤など	0	-	5 重量%

任意のコーティングは考慮に入れてない。

本発明によるトローチは有利には下記の組成をもつであらう。

甘味剤	80	-	99 重量%
香味剤	0	-	4 重量%
滑剤	0	-	4 重量%
尿素	0.6	-	4 重量%
水、着色剤など	0	-	4 重量%

本発明による組成物をチューインガムとして配合する場合、その形状は既知の型のチューインガム、例えば所望によりコーティングされたチューインガム片、およびチューインガムスチックもしくは希望する任意の種々の形状の何れからも、意図する用途に応じて選ぶことができる。チューインガムは風船ガムを含めて如何なる性状のものであつてもよい。本発明によるチューインガムに使用できるチューインガム基剤については制限はない。普通の型のチューインガム基剤、例えばエル・ユー・ドレフヌス・カンパニーまたはカフオザ・ガムA/Sから得られるものが一般に適しているが、特別に製造された配合物も使用できる。その配合は前記のように目的とする型のチューインガ

形で摂取することができる。本発明による組成物は組成物全体の重量に対し0.2〜25重量%の尿素を含有することが好ましい。実際にこの範囲の含量が最良の結果を与えた。80重量%を超える尿素含量は実際には採用できない。本発明による組成物の好ましい効果を有効に利用するためには、本発明による組成物を飲全の直後に、歯垢酸類の中和に十分な量の有効尿素成分が放出されるのに十分な期間噛むか又はしやぶる必要がある。十分な期間とは通常は少なくとも30秒、好ましくは10分の期間を意味する。組成物をどのくらいの期間使用しうるかについては制限はなく、勿論有効な噛む、またはしやぶる過程をどのくらい続けたいかにより制限される。

この組成物を口内に長時間入れておくことにより、上記の唾液分泌促進と合わせて、新たなスナック、キャンデーケーキ、アイスなどをほしがる傾向が少なくなるという利点が保証され、これにより歯垢pHが再酸化水準に保たれる期間をできるだけ長くすることができる。

大部分の人々は1枚のチューインガムまたは1個のトローチを例えば毎食後に摂取するだけでむしは減少効果を得ると同時に口内の衛生状態を改善するという快適な可能性に魅力を感じるであろうと予想されるにちがいない。この点に関しては、本発明による組成物は各種添加物、例えば香味剤添加物または甘味剤を含有させることにより極めて魅力的なものになしうると言える。チューインガムおよびトローチ用の通常の添加物はすべて勿論添加できる。

本発明によるチューインガムは有利には下記の組成をもつて

ムまたは目的とする型の構造に依存する。ガム基剤に適した原料には、米国チューインガム基剤規定—連邦法令、タイトル21、172.615項による物質が含まれる。

ガム基剤の重量は、任意のコーティングを考慮に入れないで組成物全体の重量に対し約15〜約90重量%、好ましくは30〜40重量%の範囲にある。

チューインガム中の他の助剤の量は通常は約10〜約85重量%である。

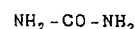
適切な香味剤の例としては以下のものが挙げられる。ペパーミント、ウインターグリーン、ユーカリ、スベアミント、フルーフレーバー、菓子および練り歯みがきに使用できる他の香味剤。香味剤混合物を含む。

本発明による組成物中の甘味成分としては、歯に有害でない甘味剤の使用が推奨される。その例はソルビトール、キシリトール、ライカシン(Lycasin、登録商標)、グリセリン、アスパルテーム、サツカリン、サイクラメートならびにそれらの混合物またはそれらと他の適切な甘味剤との混合物である。

本発明による組成物は、約40〜約80重量%好ましくは50〜70重量%の量の粉末ソルビトールおよび/またはキシリトールを含むことが好ましい。

ソルビトール、ライカシン、および/またはグリセリンの70重量%水溶液が0〜30重量%、好ましくは約0〜15重量%の量存在することが有利である。

有効成分である尿素は次式の構造をもち、



融点132～133℃の白色結晶質固体である。これは水に易溶性、エタノールおよびメタノールに僅かに可溶性、エーテルおよびクロロホルムに実質的に不溶性である。用いる尿素の品質は有効な薬局方、例えばファルム・ノルド(Pharm. Nord.) 1963-USP X×1またはBP 80に従うものでなければならない。

尿素のほかには本発明による組成物は口内で支配的な条件下で尿素を放出しうる薬理学的に受容できる物質を含有してもよい。その例は尿素と無機化合物たとえば硫酸マグネシウム、リン酸カルシウム、塩化ナトリウムなどとの塩および付加化合物である。

本発明による組成物の尿素含量は0.05～80重量％、好ましくは0.2～25重量％である。組成物が極めて少量の尿素を含有する場合、比較的多量の組成物を摂取する必要がある。尿素の摂取量が存在する塩類の量を中和するのに十分であるように常に注意を払わなければならないからである。この量は通常は少なくとも5mgの尿素である。

本発明による組成物の用量単位の重量は通常は約0.5～約20.0gの範囲にある。次表は種々の型の製品の好ましい範囲を示す。

コーティングなしのチューインガム	750 - 3500 mg
糖衣付きのチューインガムタブレット	1200 - 6000 mg
チューインガムスティック	1.5 - 5.0 g
風船ガム	1.0 - 7.5 g
圧縮成形トローチ	0.5 - 3.0 g

ライカシン	10.0
スペアミントフレーバー	2.0
尿 素	1.5

上記組成物100gから100枚のチューインガムを製造した。各片は15mgの尿素を含有していた。

#### 実施例 3.

下記組成のコーティングなしチューインガム：

成 分	重量%
チューインガム基剤	37.5
ソルビトール粉末	53.0
グリセリン	5.0
ペパーミントフレーバー	2.0
尿 素	2.5

上記組成物80gから100枚のチューインガムを製造した。各片は20mgの尿素を含有していた。

#### 実施例 4.

成 分	重量%
チューインガム基剤	40.0
キシリトール	52.5
グリセロール	3.0
ユーカリフレーバー	2.5
尿 素	2.0

上記組成物100gから100枚のチューインガムを製造した。各片は20mgの尿素を含有していた。

#### 実施例 5.

注型トローチ 0.5 - 3.0 g

本発明によるトローチが勿論チューインガム基剤ではなく滑剤を含有しなければならないという事実を別として、トローチの適切な成分は実質的にチューインガムに関連して記述したものに対応する。

トローチは勿論トローチに常用される添加物を何れも含有しうる。

チューインガムまたはトローチの形状の口内投与するためのむしろ予防用組成物を示す以下の実施例によつて、本発明を更に説明する。

#### 実施例

##### 実施例 1.

下記の組成のコーティングなしチューインガム

成 分	重量%
チューインガム基剤	42.0
キシリトール粉末	54.5
ウインターグリーンフレーバー	2.25
尿 素	1.25

上記組成物80gから100枚のチューインガムを製造した。各片は10mgの尿素を含有していた。

##### 実施例 2.

下記の組成のコーティングなしチューインガム

成 分	重量%
チューインガム基剤	35.5
ソルビトール粉末	51.5

成 分	重量%
チューインガム基剤	35.5
ソルビトール粉末	44.5
ソルビトール 70%	15.0
スペアミント	2.0
尿 素	3.0

上記組成物100gから100枚のチューインガムを製造した。各片は30mgの尿素を含有していた。

##### 実施例 6.

成 分	重量%
チューインガム基剤	31.0
ソルビトール粉末	52.0
ライカシン	15.0
フルーツフレーバー	1.0
尿 素	1.0

上記組成物300gから100枚のチューインガムを製造した。各片は30mgの尿素を含有していた。

##### 実施例 7.

適切な味、外観、内容物および包装系の保護を保証するために、実施例1～6により製造したチューインガムタブレットをみがき仕上げにより、またはA、BもしくはCによるフィルムを施すことにより、真のコーティング(糖衣層)および/または薄い表面層でコーティングした。

A：ソルビトール、70%溶液として

B：キシリトール、70.0%

水 30.0 ㉔  
C: カルナウバろう 25 ㉔  
みつろう

所望により着色剤、顔料、結合剤および/または追加の水を混和した。

表面層は一般的な糖衣容器で、各片当たり目的重量が得られるまで施された。

#### 実施例 8.

下記組成の風船ガムを製造した。

成 分	重量%
チューインガム基剤	20.0
ソルビトール粉末	68.2
ソルビトール 70 ㉔	10.0
フレーバー	0.8
尿 素	1.0

上記組成物 500 ㉔ から 100 枚の風船ガムを製造した。各片は 50 ㉔ の尿素を含有していた。

#### 実施例 9.

下記組成のチューインガムスティックを調製した。

成 分	重量%
チューインガム基剤	25.0
ソルビトール粉末	64.0
ライカシン	10.0
フレーバー	1.0
尿 素	1.0

成 分	重量%
チューインガム基剤	37.5
ソルビトール粉末	51.5
グリセリン	5.0
ペパーミントフレーバー	2.0
尿素・硫酸カルシウム付加化合物 $4(\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}) \cdot \text{CaSO}_4$	4.0

上記組成物 80 ㉔ から 100 枚のチューインガムを製造した。各片が 28 ㉔ の  $4(\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}) \cdot \text{CaSO}_4$  を含有し、20 ㉔ の尿素を放出可能であつた。

実施例 1 ~ 11 において、口腔内で支配的な条件下で尿素を放出しうる薬理学的に受容できる他の物質 1 種または 2 種以上（例えば上記の付加化合物）を尿素の代りに用いることができる。このように入れかえる場合、その組成物中に用いられている尿素の量の代りに、勿論等量の尿素を放出しうる量の尿素放出物質を用いるべきである。

使用できる物質の他の例は下記の通りである。

$6(\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}) \cdot \text{MgSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  および  $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O} \cdot \text{NaCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$   
等量の例は下記の通りである。

$6(\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}) \cdot \text{MgSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  尿 素 の 指 示 量 の 1.4 倍

$4(\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}) \cdot \text{CaSO}_4$  尿 素 の 指 示 量 の 1.6 倍

$\text{CH}_4\text{N}_2\text{O} \cdot \text{NaCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  尿 素 の 指 示 量 の 2.3 倍

#### 試験結果

本発明による組成物のむしろ予防効果を下記の試験により証明した。

上記組成物 300 ㉔ から 100 本のチューインガムスティックを製造した。各スティックが 30 ㉔ の尿素を含有していた。

#### 実施例 10.

下記組成のトローチを圧縮成形により製造した。

成 分	重量%
ソルビトール粉末	96.5
ペパーミントフレーバー	0.5
ステアリン酸マグネシウム	1.0
尿 素	2.0

各成分を混合し、一般的な打錠機により打錠した。

上記組成物 100 ㉔ から 100 錠を製造した。各錠が 20 ㉔ の尿素を含有していた。

#### 実施例 11.

下記組成のトローチを注型した。

成 分	重量%
アラビアゴム	35.0
ソルビトール	62.7
ペパーミントフレーバー	0.3
尿 素	2.0

各成分を混合し、約 1.5 ㉔ のトローチに注型した。各トローチが 20 ㉔ の尿素を含有していた。

#### 実施例 12.

下記組成のチューインガム片を製造した。

まず、本発明による組成物の用量単位中の最適尿素含量を判定するために試験を行つた。

それぞれ尿素 0, 5, 10, 15, 20 および 30 ㉔ の尿素含量をもつ用量単位につき、砂糖をシヨ糖入りすすぎ液の形で予かじめ採取した直後に摂取することにより試験した。

被験者について、上記のシヨ糖によるすすぎのち本発明による被験製品を 10 分間かむ期間中、テレメトリーによる歯垢 pH 測定を行つた。このかむ期間ののち 30 分間、歯垢 pH 測定を続けた。その結果は、20 ㉔ の尿素を含有する用量単位により最良の結果が得られたことを示した。すでに 5 ㉔ の尿素によつて明らかな pH 上昇効果が得られ、この効果は尿素を含まない組成物によつて得られる効果よりも著しく良好であつた。用量単位当たり 20 ㉔ を越える尿素含量はそれ以上の本質的な利点を与えなかつた。

#### 比較実験

臨床試験はチューリッヒ大学 ㉔ 歯学部、歯周疾患学および予防歯科学学生工学ユニット、歯科学研究所において、ドクター・ティー・インフエルドの指導のもとに行われた。

1) シヨ糖溶液 (15 ml, 0.3 モル/㉔) で 2 分間すすいだ後、30 分間の監視期間。

2) 1) で用いたシヨ糖溶液で 2 分間すすぎ、15 分間の休息期間、

一般的にシヨ糖無添加型のソルビトール甘味チューインガム (ガム 31) を 10 分間かみ、次いで 30 分間の監視期間。

3) 2) と同じ試験順序、但しシヨ糖無添加のソルビトール

